

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THESE

No. 270

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

BOBOC GEORGES

27. 10. 1908. Pitești (Roumanie)

LE TRAITEMENT DE L'ÉPITHÉLIOMA THYROÏDIEN PAR UN SÉRUM CYTOTOXIQUE

Président : M. M. LOEPER, Professeur

„CARTEA ROMÂNEASCĂ“, BUCUREȘTI

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No.

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

BOBOC GEORGES

27.10 1908. Pitești (Roumanie)

**LE TRAITEMENT DE L'ÉPITHÉLIOMA
THYROÏDIEN PAR UN SÉRUM CYTOTOXIQUE**

Président : M. M. LOEPER, Professeur

„CARTEA ROMÂNEASCĂ“, BUCUREȘTI

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIN
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- céphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.



Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BESANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MARQNOT
Professeurs sans chaire	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale	LEMAIRE. . . . Pathologie expérimentale.
BERNARD Étienne. Pathologie médicale.	LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale.
BOULIN. . . . Pathologie médicale.	M-lle J. LÉVY. Pharmacologie.
BULLIARD . . . Histologie	LÉVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
CATHALA. . . . Pathologie médicale.	MOREAU. . . . Pathologie médicale.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
DOGNON. . . . Physique.	MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
FEY. Urologie.	OBERLING . . . Anatomie pathologique.
GALLIARD . . . Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale
GASTINEL. . . Bactériologie.	PIÉDELIÈVRE. Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.	PORTES. . . . Obstétrique.
GAYET Physiologie.	RICHET Physiologie.
GIROUD. . . . Histologie.	SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
HAGUENAU . . Pathologie médicale.	SÈNEQUE . . . Pathologie chirurgicale.
HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.	TROISIER . . . Pathologie expérimentale.
HAZARD Pharmacologie.	TURPIN. . . . Pathologie médicale
HUGUENIN . . Anatomie pathologique.	VIGNES Obstétrique.
JOANNON . . . Hygiène.	WILMOTH. . . . Pathologie chirurgicale.
LABBÉ (Henri). Chimie biologique.	JUSTIN BESANÇON. Hydrologie.
LACOMME. . . . Obstétrique.	
LANTUÉJOUL . Obstétrique.	
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE.
pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE . . .	Pathologie chirurgicale	LEROUX . . .	Anatomie pathologique.
BUSQUET . . .	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.		

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCQ	
AUBERTIN. . . .		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL . . .			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
SNY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérée comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À MON PÈRE

*Dont une vie de labeur et de sacrifices
me vaut aujourd'hui le bonheur d'être ce
que je suis.*

*Puisse ce travail lui apporter un peu
de cette paix, à laquelle il a droit, après
une existence si bien remplie.*

À MA MÈRE

*Qui décida de mes études à l'étranger.
Ma reconnaissance infinie.*

À MA SOEUR

Témoignage de mon amour fraternel.

À Monsieur Le Professeur MAURICE LOEPER
Professeur de clinique médicale à la Faculté
Membre de L'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse. Ma profonde recon-
naissance.*

À Monsieur Le Docteur LÉON GALLY
Eléctro-radiologiste à l'Hôpital Necker
Chevalier de la Légion d'Honneur

*À qui je dois l'inspiration de ce sujet
et qui a mis tant de soins pour le mener
à bonne fin.*

Ma gratitude infinie.

À Monsieur Le Docteur COULAUD

Qui a mis à ma disposition les documents nécessaires à l'élaboration de ce travail et qui m'a longtemps prodigué ses précieux conseils. Témoignage de mon affectueuse admiration et de mon respectueux attachement.

À Monsieur Le Docteur L. GUIBERT
Chef du Service d'Électroradiologie de L'Hôpital Necker

*Qui m'a aimablement reçu dans son
service et qui m'a enseigné les premières
notions d'électroradiologie. À qui m'attache
une vive gratitude.*

À mes Maîtres de L'école de Médecine de Rouen

À mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris

À Monsieur Le Colonel EFTIMESCU

À Monsieur Le Professeur I. P. RĂDULESCU-RÂMNIC

À Monsieur Le Professeur LÉONESCU

INTRODUCTION

Les cancers thyroïdiens ne tiennent pas une place considérable dans la statistique des tumeurs malignes. Ils se rencontrent cependant avec une certaine fréquence dans les régions goitrigènes. Ces cancers sont presque toujours des épithéliomas et la diversité de leur structure histologique est le fait qui intéresse de prime abord.

Nul épithélioma ne se présente parfois avec une structure plus typique ; c'est pourquoi les auteurs allemands ont pu, durant un temps, considérer comme thyroïdes aberrantes, certaines métastases osseuses ou viscérales, à point de départ thyroïdien.

Nul épithélioma parfois ne peut se présenter avec une structure plus atypique, épithéliomas d'aspect non glandulaires, épithéliomas végétants, épithéliomas hépatiformes de Langhans, etc. ...

Au niveau de la tumeur primitive ou des métastases, on peut observer des calcifications et même de rares productions osseuses avec présence d'ostéoblastes.

La clinique des épithéliomas thyroïdiens est également variée. Certains goitres malins deviennent monstrueux et produisent des tumeurs thyroïdiennes énormes avec une participation ganglionnaire nulle. D'autres, au con-

traire donnent lieu à des adénopathies considérables, d'autres, déterminent précocement des métastases osseuses, qui dès le début clinique de l'affection dominent la scène. Certains de ces épithéliomas tuent en quelques semaines, certains peuvent évoluer en plusieurs années.

Les traitements classiques des épithéliomas thyroïdiens et pourrait-on dire des épithéliomas en général relèvent de la chirurgie, de la radiothérapie et de la Curiethérapie. Nous en parlerons longuement dans ce travail, mais nous exposerons surtout un nouveau traitement qui constitue le sujet de cette thèse : la sérothérapie.

Le cancer thyroïdien se prête particulièrement à l'essai d'une thérapeutique nouvelle.

La tumeur est là, sous les yeux du clinicien, qui peut la sentir par la palpation.

Les adénopathies peuvent être soigneusement repérées, les limites inférieures de la tumeur, à la radioscopie, se projettent sur la clarté de l'hémithorax. Il n'est pas possible à un observateur de bonne foi de ne pas constater une amélioration ou une aggravation.

Et en outre, dans bien des cas le laryngologiste en nous fixant sur l'apparition ou la régression d'une paralysie du recurrent, peut confirmer nos observations.

C'est pourquoi nous nous sommes décidés à entreprendre ce modeste travail, que nous avons simplifié et que nous avons essayé de rendre aussi objectif que possible. Nous n'avons voulu exposer ici que des faits.

Après une brève étude historique des sérums cytotoxiques nous abordons aussitôt la sérothérapie des épithéliomas thyroïdiens.

Le mode de préparation du sérum sera décrit, puis la technique des injections.

Nous exposerons ensuite les résultats obtenus et nous apporterons des documents positifs appuyant nos affirmations.

Ensuite nous examinerons les échecs et les inconvénients de la méthode que nous comparerons, pour terminer avec les autres traitements classiques des épithéliomas thyroïdiens.

Nous espérons que des faits que nous aurons exposés se dégageront nettement les conclusions de ce travail.

PREMIER CHAPITRE

LES SÉRUMS CYTO-TOXIQUES

En 1898, Bordet a montré que l'injection des globules rouges d'un animal à un autre animal d'espèce différente provoquait chez celui-ci une réaction spécifique, dont l'effet était de donner au sérum le pouvoir de détruire rapidement, *in vitro* les hématies du premier organisme.

Peu après, en suivant la même technique, Metchnikof, Delezenne et Funk ont réalisé une leucotoxine, Metchnikof, Lansteiner et Métalnikof, une spermatoxine.

Mais il était aisé de préparer des sérums contre des cellules libres, faciles à recueillir ou à injecter, les difficultés réelles commencèrent avec la préparation des sérums visant à détruire *in vivo* les cellules des divers organes. Des sérums tels que les sérums néphrotoxiques (Nefedieff), neurotoxiques (Delezenne), hépatotoxiques (Delezenne), surreno-toxiques (Bernard et Bigart) se montrèrent très toxiques pour l'animal auquel on les injectait, mais les lésions observées étaient minimes. Certains d'entre eux (neurotoxiques) devaient être injectés *in situ* (dans le cerveau) pour entraîner la mort de l'animal.

Dans un grand nombre d'expériences, la mort de l'animal fût le seul test de l'activité du sérum, l'examen histologique de l'organe n'ayant pas été pratiqué.

C'est pourquoi sans doute, les sérums de canard furent considérés comme particulièrement actifs, parceque plus toxiques pour les mammifères utilisés dans les laboratoires.

Ces sérums sont toxiques en eux-mêmes, les animaux dont ils proviennent sont très éloignés de la série animale, à laquelle ils sont injectés; chez les animaux auxquels on les injectait ils provoquaient des perturbations dans la plupart des viscères. Voilà donc la raison pour laquelle les sérums cyto-toxiques furent peu à peu abandonnés.

Nombreux sont les auteurs, qui préparèrent divers sérums antithyroïdiens, dont l'unique action était dirigée sur le goitre exophtalmique.

John Rogers prépara en 1906 un sérum antithyroïdien qui devrait avoir une action nette sur le goitre exophtalmique. Les résultats ne furent point encourageants, malgré les accidents nombreux et fréquents (cyanose, soubresauts, nausées, diarrhée, dyspnée, contractures, erythème érysipélateux y compris 8% d'aggravation de la maladie) d'après sa statistique de 1909 portant sur 480 cas traités.

Beebe a préparé un sérum capable de guérir le G. E., en utilisant le mouton. Le résultat de l'examen histologique était : augmentation de la subst. colloïde, par places des zones atrophiées, ayant le caractère de myxoedème, dégénérescence aiguë de la glande.

Jean Lépine en 1913 procéda ainsi : il a fait ingérer à une chèvre du corps thyroïde de mouton à doses co-

pieuses. Il a observé : de la diarrhée, tachycardie, dyspnée, exophtalmie, hyperglobulie, mononucléose. Mais les accidents s'atténuent, la chèvre continue à ingérer du corps thyroïde et au bout de deux ans, l'animal fût sacrifié. Son sérum injecté à un chien à la dose de 40 cc. provoquait des phénomènes d'hypothyroïdie (sommolence, ralentissements du pouls)... etc.

Certains chiens succombèrent avec secousses tétaniques. A l'autopsie on découvrit une congestion thyroïdienne affirmant l'action du sérum injecté sur cette glande.

Lépine injecta ensuite 2 cc. de ce sérum à une jeune femme basedowienne ; à chaque injection il y avait augmentation de volume du corps thyroïde, augmentation du tremblement et exagération de la tachycardie.

J. B. Charcot injectait directement du tissu tumoral bien lavé. Le sang de ses malades devient hémoliphage pour le sang de l'animal, qui a servi à la préparation du sérum. Il obtient des résultats peu nets.

Nous n'insistons pas sur Mac Callum, Portis et tant d'autres, qui immunisent les oies avec le corps thyroïde de chien.

Slatineano observa avec des faibles doses une énorme production de colloïdes, qui distendait les vésicules. Avec des fortes doses (injections sous cutanées) il obtient un peu de nécrose de l'épithélium glandulaire. Le sérum étant introduit directement dans la carotide, il a vu de la nécrose glandulaire du côté correspondant à l'artère injectée. Les vésicules ont été trouvées ouvertes les unes dans les autres, tandis que la substance colloïde avait complètement disparu.

DEUXIÈME CHAPITRE

LE SERUM DU Dr. E. COULAUD

A) PRÉPARATION. TECHNIQUE DES INJECTIONS

Le corps thyroïde de mouton est prélevé aseptiquement, coupé en petits fragments et lavé ensuite dans de l'eau physiologique. Le tout est broyé dans un mortier qui contient du sable bien stérilisé. On obtient une pulpe. Cette pulpe émulsionnée dans 20 cc. d'eau physiologique se reposera ensuite pendant 2 minutes. On recueille 5—10 cc. du liquide surnageant, qu'on injecte dans la veine de l'oreille d'un mouton. Ce même mouton recevra à 4 reprises des émulsions de goitres humains frais en injections sous cutanées, c'est à dire 30—100 gr. de goitre humain, autant que possible prélevé chez des jeunes filles.

Le meilleur antigène a paru être constitué par les goitres colloïdes, donc de consistance gélatineuse, se broyant très facilement dans le sable stérilisé. On saigne le mouton 11 jours après la dernière injection et on recueille son sérum. Le sérum préparé est gardé ensuite dans des ampoules stérilisées.

Pour le cheval, la technique est analogue, mais il y a des avantages et des inconvénients. Si le cheval offre

environ 3 litres de sérum par saignée, les réactions locales restant identiques, il semble que le mouton donnerait moins de grands chocs sériques. L'action du sérum de cheval est identique à celle du sérum de mouton, toutefois le sérum de mouton paraît plus actif.

La technique des injections est la suivante : Trois injections de sérum par semaine, sous cutanées (peau de la cuisse). Pour ne pas avoir de chocs graves, éviter avec soin les veines et employer la technique suivante : Injecter avec une aiguille un peu grosse 5 cc. d'eau physiologique, laisser l'aiguille en place.

Deux alternatives :

1. Ce sérum s'écoule de l'aiguille teinté de rose, piquer ailleurs.

2. Ce sérum s'écoule clair, injecter alors dilué dans 5 cc. d'eau physiologique le sérum cyto-toxique.

On évite ainsi les grands chocs, toutefois, par prudence, il faut toujours avoir à portée de la main, des ampoules d'adrénaline.

Première injection — 2 cc. de sérum

Deuxième ,, — 5 cc. ,,

Troisième ,, — 5 cc. ,,

Quatrième ,, — 4 cc. ,,

Des réactions locales vraies apparaissent alors, indurations étendues, parfois d'aspect phlégmoneux, aussi faut-il brutalement abaisser les doses car il est nécessaire de désensibiliser le malade localement pour ne pas avoir de phénomènes d'Artus et pouvoir injecter de nouveau des doses utiles.

Cinquième injection	—	$\frac{1}{10}$ cc.	de sérum
Sixième	„	— $\frac{1}{4}$ cc.	„
Septième	„	— $\frac{1}{2}$ cc.	„
Huitième	„	— 1 cc.	„
Neuvième	„	— 1 $\frac{1}{2}$ cc.	„

puis ensuite 2 cc ; — 2 $\frac{1}{2}$ cc. — 3 cc. etc. ... en remontant autant que les réactions locales le permettent.

Faire 12—15 injections. Si en 15 jours il n'y a aucune amélioration, abandonner le traitement.

En cas d'urticaire abaisser les doses à 1/10 de cc. et ne les augmenter que lentement.

Les réactions fébriles vives apparaissent à la quatrième ou cinquième injection. Abaisser aussitôt les doses locales si cela n'a pas encore été fait.

Quant à la deuxième série, on augmente les doses très progressivement : $\frac{1}{2}$ cc. 1 cc. 1 $\frac{1}{2}$ cc. 2 cc. etc. ... jusqu'à 4—5 cc.

Huit à dix séries en 3 ans ne déterminent pas d'acoutumance.

B) SES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES ET SES EFFETS EXPÉRIMENTAUX

Notre sérum ne dévie pas le complément en présence d'antigènes, préparés avec les goitres dont on a injecté des extraits de mouton.

Des tentatives de floculation ont été faites avec ces divers antigènes (méthylique, aqueux, cholestérineux) avec des résultats douteux dans quelques cas, le peu de netteté ne permet pas de retenir.

Ce sérum ne contient pas d'anticorps ; on n'a pas pu les déceler par la réaction de déviation du complément.

L'injection sous cutanée à la dose de 2—4 cc. répétée 4—10 fois, modifie la structure histologique de la glande thyroïde du lapin. La substance colloïde diminue. Cette diminution de la colloïde est le seul fait parfaitement net, aucune nécrose cellulaire. Les cellules souvent deviennent cubiques, comme lorsque la colloïde est rare.

La colloïde peut d'ailleurs disparaître en totalité, le corps thyroïde ayant alors un aspect foetal. Aucune lésion au niveau des viscères.

Ce sérum est toxique pour la cellule thyroïdienne, paraît spécifique, les modifications histologiques restant limitées au niveau du tissu thyroïdien, mais ne donne aucune destruction cellulaire sur un corps thyroïde sain.

En somme sans la réduction démontrée de la substance colloïde on ne pourrait pas expérimentalement juger de la toxicité de ce sérum pour la glande.

Sous l'influence du sérum l'épithélioma thyroïdien se disposant en boyaux prend l'aspect foetal.

C) LES EFFETS CLINIQUES

a) *Sur le goitre*

Le Docteur Coulaud a observé les effets suivants : Diminution de volume en 3—4 injections sous cutanées, très variables selon le volume du goitre, en général de 2 à 5 cm. si le goitre atteint un certain volume ; jamais de régression complète.

Il est vraisemblable que la diminution est le fait de la raréfaction de la colloïde.

Diminution de la gêne respiratoire (dyspnée) par la diminution de la masse goitreuse.

a) *Sur la maladie de Basedow.*

Les expériences faites sur des malades, vrais basedowiens, sur d'autres, sans exophtalmie ni goitre, ainsi que sur des malades qui n'avaient qu'un M. B. très augmenté sans goitre, sans tachycardie, sans exophtalmie, nous ont donné des résultats intéressants : abaissement appréciable du M. B. diminution de la fréquence du pouls, amélioration notable du tremblement, l'exophtalmie restant seule non influencée. Quant à la circonférence du cou, elle a été tantôt diminuée de 3—4 centimètres, tantôt elle restait sans aucune modification.

Il est possible que le degré de richesse du goitre en substances colloïdes soit un facteur déterminant de l'action du sérum. Ces symptômes réapparaissent au bout d'un certain temps, mais une nouvelle série d'injection est capable de les faire de nouveau disparaître ; l'emploi des doses plus fortes nous permettrait d'obtenir des résultats meilleurs.

Quand il existe des symptômes de basedowisme, concordant avec le cancer, le pronostic est excellent avec la sérothérapie.

Ces symptômes basedowiens sembleraient alors prouver que le cancer sécrète ce qui est en contradiction avec la plupart des études sur le cancer, mais il existe des observations (Bérard et Dunet) où à la suite d'une thyroï-

déctomie pour cancer, était apparu un myxoedème et ce myxoedème a disparu en même temps qu'apparaissait une métastase osseuse.

c) *Sur les accidents aigus post-opératoires.*

Le Dr. Couland a employé le sérum, dans ces accidents aigus, qui se présentent comme des accidents d'intoxication d'origine thyroïdienne : élévation thermique atteignant 40° puis 41°, agitation extraordinaire, lucidité, pouls à 150—180. Beaucoup d'auteurs ont pensé depuis longtemps que le fait au cours de l'opération de mallaxer la glande, mettait en liberté dans la circulation, des toxines thyroïdiennes. L'échec complet de la sérothérapie infirme cette hypothèse.

Dans deux cas de malades qui ont guéri la sérothérapie n'a pas influencé la courbe thermique, ni la courbe du pouls. Dans un cas mortel, aucun résultat. Dans un quatrième cas (Service Dr. Auvray) le syndrome dit d'hyperthyroïdie post opératoire, était apparu chez une basedowienne de 17 ans, après une opération d'appendicite à froid, sans anesthésie générale.

Des doses de sérum atteignant 50 cc. par jour n'ont pas modifié l'évolution et la mort s'est produite le troisième jour. Il semble bien que ces syndrômes sont à rapprocher des crises de tachycardie paroxystique et si à l'origine des accidents le C. T. a joué un rôle, lorsqu'ils sont installés, le rôle du corps thyroïde est nul.

d) *Sur les sarcomes thyroïdiens.*

Nous avons relevé quatre cas traités par le Dr. Coulaud. Madame V. ... adressée par le Dr. Gernez avec diagnostic de sarcome à cellules fusiformes, le résultat a été nul. Madame R... adressée par le Dr. Huet avec même diagnostic et même résultat.

Deux autres cas résultats également nuls.

Si d'ailleurs il n'en était pas ainsi, c'est que le sérum cytotoxique préparé par le Dr. Coulaud, ne serait pas spécifique, puisque l'antigène est du tissu glandulaire épithélial.

e) *Sur les épithéliomas thyroïdiens.*

Le cancer thyroïdien étant un cancer très polymorphe nous concevons aisément pourquoi notre sérum n'a aucune action curatrice sur des tumeurs dont la structure histologique ne rappelle que de très loin le tissu thyroïdien. Il est probable que l'action du sérum est à peu près nulle sur le squirrhe à cause de la monstruosité des éléments cellulaires détruits et aussitôt remplacés par un énorme et dense stroma conjonctif.

Les épithéliomas hépatiformes de Langhans à polarité cellulaire dissociée, où la disparition des vésicules est complète et dont l'origine thyroïdienne est problématique, les épithéliomas purement végétants, sans aucun aspect thyroïdien, ne sont pas influencés par notre sérum. Par contre nous affirmons dès maintenant que le cancer thyroïdien typique, plus fréquent que les autres est influencé très favorablement par ce sérum.

Les quelques observations qui suivent nous ont parues bien démonstratives.

OBSERVATIONS

Obs. 1. — Monsieur Bar. âgé de 50 ans, présente un empatement profond, des masses dures dans la région sus-claviculaire droite, une chaîne ganglionnaire carotidienne et un gros lobe thyroïdien droit. Aucun signe de basedowisme, aucun antécédant héréditaire.

Il consulte le Dr. Aubry qui diagnostique un épithélioma thyroïdien, vérifié d'ailleurs par biopsie. (Institut P. Curie). Le malade a été uniquement traité par notre sérum. Après la première série d'injections (Mai 1931) nous avons obtenu des résultats immédiats et excellents : diminution de volume des masses indurées sus-claviculaires droites, disparition de la chaîne ganglionnaire carotidienne droite.

Il reçoit une deuxième série d'injections en novembre 1931 et une troisième en mars 1934.

Le malade revu en mars 1935 est en parfait état ; il subsiste quelques cordons indurés dans la région cervicale en arrière du St. Cl. M.

Obs. 2. — Madame Car... 57 ans, malade de Mr. le Dr. Grenet. Présente : exophtalmie, tremblement, pouls 120, un goître diffus ligneux apparu en mars 1925, après une grippe, circonférence du cou 37 cm. M. B. augmenté de 31%, ménopause depuis 5 ans.

Sérothérapie (30 cm de sérum en deux mois) Diminution de volume de la tumeur. (35 cm).

La biopsie pratiquée le 5 juin 1926 par le Dr. Coulaud conclut : épithélioma thyroïdien typique.

La malade a été revue en 1927, octobre, conservant un pouls rapide, tremblement, la circonférence du cou est de 34 cm.

Obs. 3. — Madame Bon... 54 ans. Goître volumineux, faisant corps avec des adénopathies bilatérales apparues récemment. Le goître a été remarqué à l'âge de 36 ans, à l'occasion d'une grossesse.

Biopsie d'un ganglion faite par le Dr. Auvray ; l'examen histologique a été fait par le Dr. Coulaud (tissu ganglionnaire remplacé par du tissu thyroïdien). Elle a reçu en deux mois 16 injections de sérum. Avant le traitement la circonférence du cou à la partie moyenne est de 45 cm, à la partie inférieure de 44 cm, après le traitement elle tombe à 40 cm.

On lui donne cinq mois de repos. La malade n'est plus revue.

Obs. 4. — Madame Per... 38 ans du Jura. La malade a un goître médian depuis fort longtemps, mais qui a beaucoup grossi depuis un an et qui s'accompagne de gêne respiratoire. En 1924 le bras droit, qui était devenu douloureux se brise sans effort (fracture de l'humérus au tiers moyen). Entre dans le service du Dr. Michon qui diagnostique un adénome métastatique, elle est adressée pour traitement au Dr. Coulaud au début de février 1925.

A ce moment la malade présente : grosse masse thyroïdienne du volume d'une orange juste sur la ligne médiane du cou, pas d'adénopathie, pseudarthrose de l'humérus, au niveau de la fracture on sent une masse tumorale, deux métastases crâniennes, au niveau des pariétaux qui font une saillie légère et assez molle.

En décembre 1924 et février 1925 on a pratiqué sur le cou et le bras des séances de radiothérapie. Les doses maximas ont parait-il été faites sans aucun résultat.

En février 1925 sérothérapie (30 cc. en un mois). Diminution immédiate du goître qui retrouve le volume d'il y a deux ans, diminution de la tumeur humérale et des métastases craniennes.

Trois mois après, malgré son excellent état, une nouvelle série est faite, l'état de la malade est tel, qu'on peut envisager une reprise du travail, en donnant à la malade un appareil orthopédique, mais madame Per. retourne dans le Jura malgré l'avis du Dr. Coulaud et est perdue de vue.

Obs. 5. — Monsieur Sou... 49 ans. Père mort „étouffé par un goître". Goître remarqué à l'âge de 18 ans. Opéré en 1925 par le Dr. Mathieu à Boucicaut. En avril 1927 le malade a remarqué une nouvelle augmentation de volume du cou. Le 10 septembre 1927, quand il consulte le Dr. Coulaud, présente à la base du cou une tuméfaction médiane, bosses multiples ligneuses.

Sérothérapie (12 injections). Régression manifeste de la tumeur, dissociation des masses ganglionnaires, diminution de la circonférence du cou de 2 cm.

Le résultat sérothérapique étant incomplet on lui conseille la radiothérapie, qu'on lui pratique en ville. Résultat excellent, le malade a été revu la dernière fois en 1934.

Obs. 6. — Madame Trou... 56 ans. Opérée par le Dr. Sebileau à Lariboisière pour un goître. Vient consulter pour une masse tumorale bas située, dure, bosselée, adénopathie et gêne de la déglutition.

Sérothérapie. Amélioration fonctionnelle.

Plus tard échec de la sérothérapie et reprise des troubles fonctionnels.

Radiothérapie faite alors par le Dr. Gally en 1926.

Bon état général et local au bout de 8.000 R.

En 1928 le bon état se maintient.

En 1932 douleur dans l'omoplate et pouce droit. Reprise de la radiothérapie (7.000 R).

En 1933, légère dysphagie, dysphonie, voix rauque, dyspnée d'effort, les mêmes algies, poids 94 Kgs.

Radiothérapie (22.000 R). au total. Amélioration des troubles fonctionnels.

Obs. 7. — Madame Jahr... âgée de 48 ans, remarque une tumeur au niveau du cou en 1918, consulte en 1923, parceque cette tumeur thyroïdienne augmentait de volume et parceque des ganglions apparaissaient. Pas de signes basedowiens. La biopsie conclut : épithélioma thyroïdien typique. Le Dr. Portret lui fait de la radiothérapie pénétrante en 1923 à la suite de laquelle il y a eu une amélioration.

Récidive en 1924. La radiothérapie n'agit plus. Nous avons institué la sérothérapie (20 cc. en 15 jours) et le résultat fut : régression importante de la tumeur et sur les clichés faits en série, régression de l'ombre du médiastin antérieur.

La malade a reçu tous les 4 mois une série d'injections, qui la maintenait dans un bon état, pendant 10 ans elle fut traitée par notre sérum, sans aucune autre médication.

En 1931, bien que la tumeur demeure réduite et n'ayant aucune nouvelle masse médiastinale notre malade faisait des crises d'asystolie avec oedème des membres, pouls rapide irrégulier, cédant rapidement à la digitaline.

Morte de péritonite aiguë en février 1934, l'état du cou demeurant satisfaisant.

Obs. 8. — Monsieur Croi... du Cantal a toujours eu un goître gauche, remarqué pendant son service militaire, mère et grand'mère goitreuses. En 1925 ce goître grossit avec rapidité, crises de suffocation et de dysphagie, plus tard alimentation uniquement liquide, peu de temps après, celle-ci devient elle-même très difficile. Etat cachectique sans signes de



M-me Jahr. Obs. No. 7.
Avant la sérothérapie



M-r Croi... Avant la sérothérapie



M-r Croi... Après la sérothérapie

basedowisme. Circonférence du cou 48 cm. Echec complet de la radiothérapie.

Le 13 Octobre 1925 on institue la sérothérapie 45 cc. en deux mois, la circonférence du cou est de 39 cm. Plus la moindre dysphagie, la tumeur est réduite au volume de l'ancien goitre. Bon état général.

Obs. 9. — Monsieur Gar... 31 ans. Malade du Professeur Lemaitre, se plaignait de troubles respiratoires, crachait du sang. Consulte au dispensaire Léon Bourgeois, aucun signe de tuberculose. La dyspnée progresse lentement, en novembre 1924, le malade est asphyxique. Le professeur Lemaitre incise la trachée, et découvre une tumeur sous muqueuse de la trachée, qui est extirpée.

L'examen histologique conclut à un épithélioma thyroïdien typique. Sérothérapie, en moins d'un mois, 15 injections de sérum (55 cc.). Ce traitement terminé on lui fait de la radiothérapie. En 1930 la guérison se maintenait intégralement.

Obs. 10. — Madame Har... 56 ans. Goitre depuis l'âge de 20 ans entraînant des troubles de l'état général de la respiration, céphalées fréquentes, tremblement, oedème malléolaire. En 1933 augmentation de volume du corps thyroïde, surtout à droite, gros amaigrissement, difficultés pour avaler. Examen histologique : épithélioma, opéré par le Docteur Madier en mars 1934. En juin et août deux séries de rayons X, (10.000 R) Dr. Gally. Le 27 septembre 1934, l'état du cou est normal, sans ganglions, coeur éréthyque (rythme à trois temps).

Revue un mois plus tard : thorax normal à la radiographie, M. B. 15%.

Obs. 11. — Madame Duv... 36 ans. Goître simple depuis 16 ans. Examen histologique : épithélioma acineux du corps thyroïde. Opérée en mai 1931 par le Dr. Madier (ablation du

lobe droit, d'une partie du lobe gauche, et des masses ganglionnaires bilatérales). Il lui restait du tissu néoplasique adhérent à la trachée. En juin-juillet 1931 elle a eu de la radiothérapie dans le service du Dr. Gally (8.000 R).

En 1932 persiste une légère nodosité à gauche, ne souffre pas, néglige le traitement.

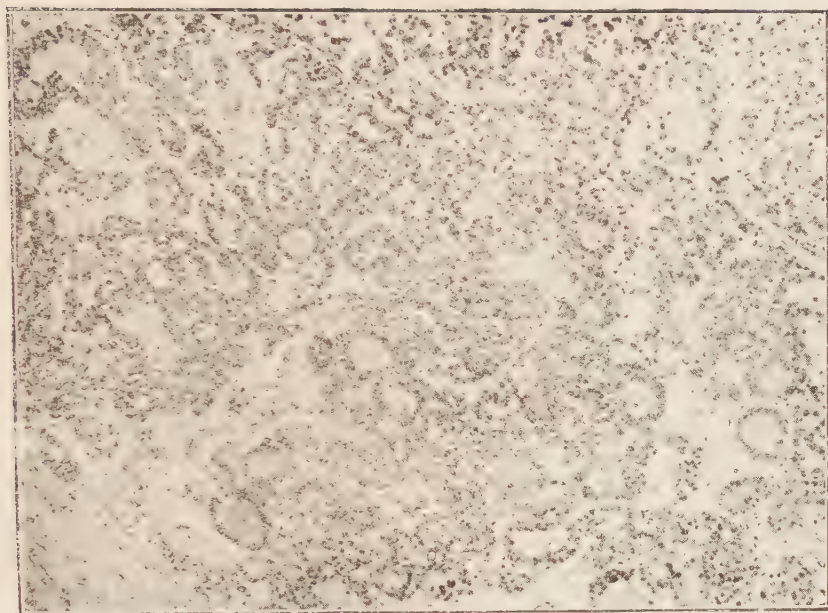
En 1933 va bien.

Obs. 12. — Madame Bur... âgée de 50 ans. 1914. Goître qui s'accompagne de tremblement, tachycardie, exophthalmie légère, asthénie, amaigrissement, irritabilité. Le Dr. Degrais l'a traitée pendant deux ans, radiumthérapie. Tous ces troubles avaient disparu après le traitement, la malade se porte bien, mais en 1932, les symptômes signalés ci dessus réapparaissent avec, en outre, une sensation pénible d'étranglement, voix rauque, évoluant vers l'aphonie presque complète (la malade faisait des efforts énormes pour articuler quelques paroles) dysphagie surtout pour les liquides, dyspnée nocturne, somnolence, vertiges, dilatation des veines du cou. Le Dr. Halphen examine sa gorge et trouve une déformation du larynx.

Le goître augmente continuellement de volume, devient de plus en plus dur, „comme du bois" (en trois mois).

Actuellement le 14.6.35, la malade a une tumeur unilatérale gauche, qui est dure bosselée, la peau mobile sur la tumeur, qui suit les mouvements de déglutition.

Blindage de la face antérieure du cou, adénopathie le long du St. Cl. M., large cicatrice transversale inesthétique due au radium. T. 37,5 Pouls 92. Au bout de la cinquième injection (14 cc. de sérum) le volume du cou a diminué de presque 2 cm. (la malade a été obligée de raccourcir son collier). Elle supporte bien les injections, aucun accident ; Tous les troubles fonctionels ont disparu, la tumeur est ramolliée. Résultat immédiat très satisfaisant.



M-me Jahr..., Obs. No. 7

Ganglion cervical avant sérothérapie. Epithélioma vésiculaire typique.



M-me Jahr..., Obs. No. 7.

Ganglion cervical prélevé après la sérothérapie et ayant considérablement regressé. Le ganglion paraît deshâbité. Il persiste seulement quelques îlots épithéliaux.



Mr Bol... Obs. No. 13.

Biopsie ganglionnaire, avant sérothérapie. Présence de tissus très divers. Epithélioma typique, épithélioma végétant, néoformation osseuse.

Obs. 13. — Monsieur Bol. consulte en 1931 pour deux ganglions dans la région sus-claviculaire droite, troubles de la voix. (paralysie de la corde vocale gauche, (Dr. H. Bourgeois). L'examen de ces deux ganglions extirpés conclut : épithélioma thyroïdien.

Sur les coupes histologiques on remarque des aspects d'épithéliomas végétants, des productions osseuses.

En 1932 le malade présentait un petit cordon induré sur la face antérieure du larynx, une chaîne ganglionnaire derrière le St. C. M. droit, un gros lobe thyroïdien droit, un grain de plomb sus-claviculaire gauche, une masse indurée profonde au niveau des insertions inférieures du St. C. M. gauche.

Nous avons injecté 20 cc. de sérum, en 3 semaines (qui ont fait disparaître la chaîne ganglionnaire, le grain de plomb et qui ont amélioré la paralysie du recurrent gauche.

En 1933 récurrence in situ. Le sérum déterminant des grands accidents anaphylactiques, on ne peut injecter de doses efficaces. Radiothérapie. Amélioration. Les ganglions de la base du cou régressent sans disparaître. Le lobe thyroïdien hypertrophié régresse également. En janvier 1934 nouvelle récurrence. Radium. En avril 1934, métastases vertébrales et crâniennes et poussée in situ. Trachéotomie en août 1934. Décédé en février 1935.

Obs. 14. — Monsieur Bou... âgé de 54 ans, marchand de vin, malade adressé au Dr. Coulaud par le Dr. Dubois-Roquebert.

En 1924 présente une tumeur qui siège du côté gauche du cou, qui augmentait de volume rapidement, devenait de plus en plus dure et suivait les mouvements de déglutition. Bledage du cou. Adénopathie le long du bord externe de la tumeur (4—5 gros ganglions). Gêne considérable de la respiration. Aucun signe de basedowisme, aucun antéc. héréditaire. Biopsie : épithélioma thyroïdien typique.

Le malade est opéré en 1926 ; l'amélioration dure un an. Le Docteur Moulonguet diagnostique une paralysie du récurrent gauche. Le Professeur Lecène porte un pronostic fatal à brève échéance.

C'est à ce moment qu'il est traité par notre sérum. Le malade a reçu chaque année une série d'injections sous cutanées (20 cc. par série).

Actuellement, le malade a été revu le 19. II. 1935, la tumeur est réduite au volume d'une noisette, mobile sur les plans profonds, de consistance molle, sans tendance à l'accroissement, disparaît de temps en temps pour réapparaître ensuite. La voix du malade est normale pendant la disparition de la tumeur et devient voilée dès que la tumeur réapparaît. Plus d'adénopathie. L'examen laryngologique pratiqué à l'hôpital Laennec a montré une paralysie de la corde vocale gauche, immobilisée en position médiane, sans atrophie. Bon état général depuis la sérothérapie. Actuellement va très bien.

Obs. 15. — Melle Wag... âgée de 42 ans, consulte le Docteur Guy-Laroche pour son goitre, qui s'accompagnait de : tremblements, tachycardie, exophtalmie, asthénie, insomnie, irritabilité et surtout parceque son goitre augmentait progressivement et continuellement de volume et durcissait. Siège de la tumeur à droite. Crises nocturnes d'angine de poitrine, soulagées par la trinitine. T. 38°—39°. Aucun antécédent héréditaire.

En 1925, la tumeur fut soumise aux rayons X, pendant 5 séances. La tumeur durcit davantage, les autres signes restent stationnaires.

En 1929, la malade est opérée par le Dr. Pauchet. L'examen histologique fait à cette date par le Dr. Guy-Laroche répond : épithélioma typique. Aucune amélioration. Récidive.

En 1930, consulte le Dr. Coulaud pour une masse irrégulièrement indurée siégeant à gauche, avec les mêmes symp-

tômes. Les Dr. Guy Laroche, Gernez, Pauchet la jugent inopérable. Sérothérapie. Deux séries d'injections de sérum (20 cc. par série) pendant la première année. Après la septième injection, la circonférence du cou diminue de 3 cm. Grosse amélioration. Elle reçoit deux séries en 1931, une série en 1932 et une autre en 1933.

Nous avons revu la malade en 1935 en février. Elle est en parfait état, continue son travail, sans aucun symptôme du passé, aucune trace de tumeur, aucun accident sérique.

Obs. 16. — Madame Br... 62 ans. Consulte en novembre 1927 pour une tumeur ligneuse constituant une vaste cuirasse médiane et latérale.

En deux mois on pratique 24 injections de sérum, un an plus tard une nouvelle série. Le résultat est excellent ; il subsiste dans la profondeur une petite plaque ligneuse prétrachéale.

En 1934 au mois de Mai récidive, la malade consulte le Dr. Bourgeois : Paralysie du récurrent gauche ; adénopathie. Perdue de vue à ce moment.

Obs. 17. — Monsieur Rel... 43 ans. En 1931 le Dr. Ombrédanne constate l'existence d'une tumeur du volume d'une noix au niveau de l'isthme thyroïdien, une grosse masse cervicale gauche. La biopsie pratiquée par le Dr. Ombrédanne, l'examen histologique (Institut P. Curie) conclut : épithélioma atypique. Thyroïdectomie gauche (Dr. Aubry).

Sérothérapie (20 cc. en 1 mois) diminution de la circonférence du cou : 2 cm, réduction notable de la tumeur isthmique.

En 1932 le Dr. Gally le traite par les rayons X. Après la première série (8000 r.) on remarque quelques nodules durs, bon état général et local.

En 1933 le malade était traité et par la radiothérapie et par la sérothérapie. Résultat excellent en 1934.

Obs. 18. — Madame Pay... 65 ans adressée au Dr. Coulaud par le Professeur Calmette. Hémi-thyroidéctomie à 45 ans, ménopause depuis cette date. En 1924 consulte le Professeur Régaud.

Tremblement léger, pas d'exophtalmie, pas de tachycardie, augmentation de volume du cou (39 cm).

Sérothérapie en mars et avril 1926. Diminution de la circonférence du cou, amélioration fonctionnelle. Récidive cinq mois plus tard, le traitement sérothérapique est sans effet.

Apparition d'une métastase maxillaire, à la suite de laquelle il y a eu fracture du maxillaire.

Un an plus tard, nombreuses métastases osseuses et fractures multiples. Morte en 1932.

Obs. 19. — Monsieur Gon... âgé de 55 ans. Présente une grosse tumeur cervicale, bosselée, apparue depuis 6 mois. Cette tumeur comprend la masse thyroïdienne et l'adénopathie surtout marquée à droite.

Grosse adénopathie sus-claviculaire droite, indurée, immobile, fixée au plan profond, noyau métastatique cutané sur le thorax, gêne respiratoire, déviation de la trachée à gauche, adénopathie axillaire droite.

Ce malade est opéré par le Dr. Pauchet en 1919. En 1923 récidive. Sérothérapie en 1924, vingt injections en deux mois. Résultat : effondrement de la masse sus claviculaire droite, diminution de la masse axillaire droite, diminution de volume de la masse thyroïdienne, diminution de la masse axillaire droite, qui devient très mobile, respiration très aisée. Le traitement étant arrêté, il y a une nouvelle progression des masses tumorales. Le Dr. Mallet (Hop. Tenon) lui fait une séance de radiothérapie. Quatre jours après on assiste à une généralisation du cancer (augmentation de volume de toutes les masses néoplasiques, apparition de 2 gros nodules métastatiques sur la paroi antéro-latérale droite, dyspnée

intense, hyperthermie). On commence une nouvelle série d'injections. Dès la troisième injection la température revient à la normale, diminution de toutes les masses néoplasiques ; cette amélioration se maintient pendant quelques mois, puis nouvelles récives, mort en juillet 1925.

Obs. 20. — Madame Harl... 28 ans. Opérée par le Dr. Desmarest pour épithélioma thyroïdien. En 1918 après une grippe la malade voit apparaître un goître de la taille d'une noix, assez dur. Les premiers ganglions apparaissent en 1922. Tremblement léger, pouls à 110, augmentation de la feute palpébrale, diarrhée persistante depuis 30 ans. Masse tumorale considérable portant sur le corps thyroïde, comprenant des ganglions faisant corps avec lui.

Biopsie faite par le Dr. Métivet : épithélioma métatypique.

La radiographie avait montré des métastases intrathoraciques importantes (volume de deux mandarines) d'origine médiastinale, débordant sur le champ pulmonaire droit. La sérothérapie pratiquée en janvier et février 1927 a déterminé la régression de toutes les masses tumorales, suppression de la diarrhée, le pouls est devenu normal. Quelques mois après, récives, reprise du traitement, nouveaux succès, toutefois la sérothérapie paraît moins efficace.

Le Dr. Gally lui fait quelques séances de radiothérapie (12.000 R). En 1931 la malade était en bon état.

Dés maintenant nous constatons les résultats excellents obtenus dans un grand nombre de cas par la sérothérapie.

Régression rapide des masses tumorales, les métastases *étant les premières à diminuer de volume*. Les troubles

fonctionnels, dyspnée, dysphagie, disparaissent en quelques jours. La supériorité de la thérapeutique par le sérum éclate aux yeux puisqu'il s'agit d'un traitement général seul susceptible d'atteindre les noyaux métastatiques, en quelques viscères qu'ils siègent.

Malheureusement ces bons résultats sont loins d'être constants et il existe près de 50% de cas, qui sont des échecs de la sérothérapie.

TROISIÈME CHAPITRE

LES ECHECS DU SÉRUM

Nous pouvons considérer comme échec du sérum les cas suivants :

1. Il n'y a aucune modification locale au bout de cinq injections, c'est à dire :

a) Pas le moindre ramollissement ou diminution des tumeurs.

b) Pas la moindre amélioration des compressions récurrentielles, trachéales, oesophagiennes.

Pourquoi arrêter à cinq injections ?

Parceque l'expérience a prouvé que dans tous les cas, qui ont bénéficié du traitement, il y avait modification des tumeurs dès les cinq premières injections.

D'autre part, nous avons vu plus haut que les réactions locales douloureuses s'accompagnant d'hyperthermie surviennent après la quatrième ou cinquième injection.

A ce moment, on est dans l'obligation de diminuer les doses de sérum ; les premières doses beaucoup plus importantes et bien tolérées, n'ont donné aucun résultat. On peut donc suspendre le traitement et épargner au malade des doses douloureuses et si petites qu'elles au-

raient peu de chance de donner un résultat favorable, que n'ont pu déterminer des doses vingt fois plus fortes.

2. On peut encore considérer comme un échec du sérum des améliorations légères telles que :

a) Ramollissement partiel des tumeurs très volumineuses.

Ces ramollissements ne s'accompagnant pas de diminution de la tumeur sont toujours transitoires. Très rapidement la masse qui était ligneuse reprend sa consistance primitive.

b) Des diminutions tumorales légères répondant à une diminution à peine sensible de la circonférence du cou 1/2 cm., par exemple, qu'on ne peut conserver qu'en utilisant des doses considérables de sérum (10 cc. tous les deux jours). Dans ces cas, dès qu'on arrête le traitement et même au bout de 2 à 3 mois, malgré la continuation du traitement, l'évolution reprend. Dans cet ordre d'idées nous estimons que les quelques observations publiées par le Docteur Herbert qui conclue à une certaine efficacité du sérum sont des échecs de la sérothérapie.

c) Il est bien évident que l'apparition d'une métastase nouvelle au cours du traitement (à vrai dire, nous ne l'avons jamais observé) devrait être considérée comme un échec formel.

Dans tous ces cas que faire ?

Faire appel au radiologiste, car il nous paraît certain que le fait d'avoir injecté du sérum antithyroïdien augmente la radiosensibilité du corps thyroïdien. On peut attendre alors des rayons des résultats infiniment meilleurs. (Dr. Gally).

QUATRIÈME CHAPITRE

SUR LES TRAITEMENTS CLASSIQUES DES TUMEURS THYROÏDIENNES

a) CHIRURGIE. b) RADIOTHÉRAPIE. c) CURIETHÉRAPIE

a) *Chirurgie.*

L'ablation quasi-totale des tumeurs thyroïdiennes ou leur résection partielle limitée au lobe atteint, en l'absence de toute adénopathie ou de signes de diffusion, ne constituent pas encore, à l'heure actuelle, la thérapeutique de choix des épithéliomas thyroïdiens.

En effet il nous est impossible de connaître à priori et avant la biopsie, la forme de tumeur qui restera silencieuse après l'intervention.

Celle-ci réglée dans les moindres détails par des Maîtres comme Bérard et Dunet, De Quervain, Cryle, Lenormant, Sebileau, Moulonguet etc. ... et basée sur une grande expérience de la question, ne met pas le malade à l'abri des risques et même des dangers immédiats ou lointains.

La situation du corps thyroïde dans un confluent vasculaire, lymphatique et nerveux (sympathique) très important, ajoute à la gravité des interventions chi-

rurgicales sur toutes les tumeurs placées en territoire délicat.

Les statistiques chirurgicales prouvent par leur mortalité (40% de déchet immédiat) et la fragilité des améliorations, que le cancer thyroïdien ne relève pas seulement de l'acte chirurgical, mais pour une part aussi importante de la thérapeutique sérothérapique et physiothérapique, que nous préconisons. Récemment, nous avons vu dans la thèse du Dr. Herbert : „Etude sur le cancer du C. T. une mortalité de 75% de malades opérés, la survie de quelques années reste à peu près insignifiante.

Dans une première série de cas, les plus bénins, les plus localisés, pris au début ; chirurgie, sérothérapie, et physiothérapie peuvent déjà contrebalancer leur action avec tout de même un effet particulièrement favorable et durable de la sérothérapie ainsi que le prouvent nos observations.

Dès que le mal a gagné du terrain, qu'il existe des adénopathies ou des noyaux multiples, décelant une diffusion en dehors des limites du corps thyroïde, il faut agir largement, c'est à dire opérer en plein tissu cancéreux (avec de gros risques) faire un évidement ganglionnaire très important et s'engager dans une technique opératoire, limitée à l'expérience et à la maîtrise de peu de chirurgiens.

A ce stade déjà la sérothérapie prend le dessus et a le double avantage de traiter les métastases du malade en même temps que la tumeur primitive.

L'envahissement des ganglions et d'autre part un fait

complexe, bien étudié par le Professeur Roussy et ses élèves, ganglions inflammatoires et ganglions cancéreux sont d'aspect extérieur à peu près semblables ; mais l'évidement ganglionnaire chirurgical donne des résultats bien différents dans les deux cas et est impossible à prévoir avant l'examen histologique, c'est à dire lorsqu'il n'y aura plus à revenir sur l'opération déjà terminée.

Il semble d'après les recherches du Professeur Roussy que la multiplicité de ganglions inflammatoires, d'aspect bénin et faciles à enlever chirurgicalement, soit de plus mauvais augure que la présence d'un ou plusieurs ganglions néoplasiques adhérents.

Cette diffusion lymphatique enlève encore à la chirurgie une part de son utilité et ramène toujours notre thérapeutique vers le sérum, qui a le gros avantage de faire fondre sur place ces ganglions apparus comme témoins de la mauvaise résistance de l'organisme chez un malade qui ne profitera déjà plus de l'acte opératoire, lorsque le diagnostic de malignité aura été cliniquement posé.

C'est également sur ces adénopathies, ainsi que sur les nodules sensibilisés, que s'exercera avec le plus de force l'action surajoutée (du sérum) des rayons X et du radium.

b) *Radiothérapie*

A l'heure actuelle la radiothérapie des cancers thyroïdiens occupe une place de premier plan dans le traitement local de ces tumeurs.

Nous entendons par radiothérapie, l'application sur toute la région cervico-thoracique de rayons X de très

courte longueur d'onde (0,01 à 0,03 unités Angström) filtrés par des métaux lourds tels que le cuivre et le zinc.

Ces filtres ayant pour objet d'éliminer les rayons de grande longueur d'onde, émis en quantité assez importante par tous les tubes à rayons X *et nocifs pour la peau*.

Il est évident que dans l'action des rayons X interviennent l'effet électif sur la cellule cancéreuse karyokinétique et l'effet caustique d'ordre général sur tous les tissus.

Comme on le sait, l'idéal serait de détruire par la causticité (comme pour les cancroïdes cutanés de petite surface) mais dans le cancer thyroïdien, cela n'est pas possible.

D'autre part, les survies assez longues de nos malades ne nous permettent pas d'envisager une destruction totale de la glande thyroïdienne. De même les chirurgiens ne font jamais une résection totale (risques de myxoedème ou des troubles graves de métabolisme).

Alors que l'acte opératoire est forcément limité par les rapports anatomiques de la région thyroïdienne, l'acte radiothérapique, au contraire peut être étendu non seulement à la partie malade, mais encore aux parties voisines déjà connues pour être le siège ultérieur de récidives ou de métastases.

Indications de la radiothérapie.

Il semble que tous les cas que nous avons pu étudier aient bénéficiés de l'action des rayons X. Bénéfice traduit par : diminution de la masse, régression des adénopathies, disparition des troubles d'ordre général (cachexie,

amélioration des troubles fonctionnels nerveux ou organiques.

Dans la plupart des cas la radiothérapie est donc indiquée, les indications restent toujours d'ordre clinique et soumises à l'appréciation du médecin ou du chirurgien qui peut collaborer à l'oeuvre commune.

Personnellement, nous avons la ferme impression que nos malades ont beaucoup profité de l'association sérum radiothérapie et bien moins du couple chirurgie-radiothérapie.

Alors que, avec la première technique nous avons obtenu le meilleur pourcentage de guérison ou d'amélioration, avec la deuxième nous n'avons pu traiter que des récidives ou des métastases à un stade où la radiothérapie est uniquement palliative.

Il nous est apparu qu'après l'acte opératoire, la récidive ou la métastase est beaucoup plus difficile à arrêter, même avec des fortes doses.

Il est donc indiqué de faire un traitement radiothérapique du cancer thyroïdien toutes les fois que sérum ou chirurgie semblent pouvoir agir isolément et aussi lorsque la malignité évidente, la rapidité de l'évolution, l'âge et le mauvais état général du malade contre indiquent une entreprise choquante.

Dans les cas même très avancés la radiothérapie administrée prudemment ne peut amener d'évènement grave et en particulier emporter le malade par choc, ou favoriser le développement des métastases.

Cette question très discutée au début (dose excitante) est actuellement nettement trachée même par les ana-

tomo-pathologistes (Regaud, Roussy). En aucun cas, même avec des faibles doses on ne peut provoquer un essaimage ou une activité plus grande des cellules cancéreuses.

Par ailleurs il n'a jamais été observé d'une façon formelle, la transformation d'un goître bénin en goître malin après la radiothérapie.

Après ces indications d'ordre général, nous exposons celles d'ordre particulier.

Il faut faire sans retard et à fortes doses de la radiothérapie dès qu'il existe des troubles sérieux de la respiration, du coeur, de la déglutition et surtout des hémorragies trachéales. L'action hémostatique des rayons X est depuis longtemps démontrée.

Toutes les récidives ou métastases sont à traiter sans contre-indications.

Radiothérapie urgente après biopsie.

Contre Indications.

Elles ne viennent que bien loin après les contre-indications chirurgicales et on peut dire que quand la radiothérapie est abandonnée, la partie thérapeutique du cancer thyroïdien est perdue.

Il ne faut pas croire que rayons X sont contre-indiqués si l'acte opératoire doit suivre. Au contraire, la stérilisation même partielle des cellules cancéreuses est un bien et la fragilité des cicatrices, de même que la production d'adhérences ou de tissu scléreux ont été fermement attribués aux rayons X.

La radiodermite existe ; nous ne la nierons pas, mais nous savons qu'elle vient d'une mauvaise tactique et nous pouvons l'éviter dans tous les cas. En définitive il ne faut pas appliquer de rayons X lorsque le malade est formellement condamné. On voit que cela se limite aux cas mal diagnostiqués évoluant à bas bruit et n'arrivant au médecin qu'à la phase ultime.

Technique.

1. Appliquer des rayons très pénétrants et fortement filtrés à la dose de 8 à 10.000 r. internationaux largement distribués sur toute la région cervico-thoracique dans une période n'excédant pas 3 à 4 semaines.

L'idéal est une porte d'entrée antérieure et une postérieure avec interruption de 6 semaines, destinées uniquement à la régénération des cellules de l'épiderme.

2. Reprendre le traitement avec $\frac{1}{2}$ de la dose primitive dans les mêmes conditions 6 semaines après la dernière séance. Ne faire une troisième série d'application qu'en cas de métastases précoces dans les trois mois qui suivent la deuxième série de séances. Les métastases ou récidives recevront la même dose que la tumeur primitive.

Résultats.

Ils ne sont pas immédiats, à moins de formes ultrasensibles difficiles à prévoir même histologiquement et ne se manifestant que vers la troisième ou quatrième semaine après le début du traitement.

On peut même dire que les résultats sont d'autant plus stables qu'ils sont plus tardifs.

Dans les cas incertains, c'est à dire, ceux où la masse traitée paraît ne pas bouger, c'est précisément cette stabilisation qui est la caractéristique du bon résultat radiothérapique et nous avons l'impression que les masses qui fondent rapidement ont tendance à métastaser et à récidiver d'autant plus vite.

Les guérisons totales et quasi-définitives existent ; nous en avons rapporté des observations.

Les améliorations sont presque la règle.

Les guérisons temporaires se rapportent à des cas dont on peut dire, comme dans la généralité des cancers, qu'ils ont été pris trop tard ou qu'ils évoluent sur un terrain à caractéristiques mal connues, car c'est un fait, la radiothérapie ne modifie pas le terrain cancéreux.

Faut-il traiter (par analogie avec l'acte chirurgical) les territoires lymphatiques ou les lieux de prédilection des métastases ?

A notre connaissance ce traitement n'est pas indiqué et il ne nous semble pas exister d'action préventive de la radiothérapie. Ceci ne doit pas limiter les champs d'irradiation mais éviter simplement au malade un surcroît de fatigue inutile. Car la radiothérapie diminue tout de même la résistance de l'organisme malade : autolyse importante des cellules irradiées et chute globulaire.

Faut-il étaler ou rapprocher les doses ? La question peut être ainsi jugée ; administrer le total d'unités, dans le temps le plus court compatible avec la résistance du

malade et laisser des périodes de repos assez longues, tout en surveillant l'évolution de la tumeur.

Reprendre le traitement s'il y a apparition de signes évolutifs, même si les délais de repos fixés d'avance ne sont pas écoulés.

L'action nettement différente du radium ne permet pas de dire que les résultats radiothérapiques seraient meilleurs si on appliquait les rayons X de façon continue, à l'homologue des traitements Curiéthérapiques.

c) *Radiumthérapie*

La curiéthérapie comme la radiothérapie est un traitement de choix pour les tumeurs malignes. L'une et l'autre sont basées sur le même principe, toutefois les résultats paraissent bien différents.

Deux techniques :

1. Application d'un collier avec dose moyenne de radium. Certains auteurs estiment que la longue durée de l'application permet d'atteindre un plus grand nombre de cellules en voie de division (Degrais). Ce collier par la pâte qui entre dans sa composition joue un triple rôle. En dehors du fait, qu'il permet une homogénéité, il se moule bien autour du cou et joue en même temps le rôle de filtre.

2. D'autres auteurs utilisent la télécuriéthérapie avec doses massives de radium, qui peuvent aller jusqu'à plusieurs grammes.

Ici, la technique se rapproche tout à fait de la technique de la radiothérapie pénétrante ; c'est elle qui actuellement semble avoir la faveur de L'Institut Pierre Curie.

Le principe général est donc l'application d'appareils, sur la région thyroïdienne, en essayant d'irradier toute la glande.

Au début, les appareils étaient faits avec de la paraffine, maintenant on emploie une pâte, la pâte Columbia.

Ces appareils en forme de collier ont 3 cm. d'épaisseur avec plusieurs foyers d'irradiation.

Ceux-ci au début ont été faits de tubes de 20 mmgr. de sulfate de radium ; actuellement on emploie de tubes de 13 mmgr, 33 ou 6 mmgr, 66 de radium élément, filtrés sur 2 mm. de platine.

Les doses indiquées suivant les cas varient, 9, 6 et 18 millicuries détruits. On peut faire ces applications jusqu'à une durée totale de 24 heures.

Enfin dans les cas compliqués de métastases du massif facial supérieur (lèvres, langue, pharynx), on emploiera en même temps l'application locale d'aiguilles de radium.

Dans les cas rebelles, certains auteurs (Ch. Butler) ont conseillé l'émanothérapie par voie intraveineuse, en donnant 2 à 12 millicuries par semaine, en une ou deux injections. La durée du traitement est évidemment variable (trois mois à un an). Les résultats sont inconstants. Il faut tenir compte en premier lieu, outre les caractères néoplasiques proprement dits (étendue de la tumeur, métastases, cachexie) des signes de disthyroïdisme : amaigrissement, tremblement, troubles digestifs etc... qui peuvent exister concomitamment au processus cancéreux.

Bowing emploie des aiguilles de 5 à 10 mgr. de Ra. EL. pour la radiumpuncture, ensemble 1425 milligrammes heures.

Pinch emploie les appareils à irradiation externe (150 à 250 mgr. heures Ra. EL.), pendant 30 heures, 4500 à 6000 mg. heures avec filtre de plomb de 2 mm. d'épaisseur.

La dose moyenne totale est dans les cas inopérables de 10892 mg. heures Ra. EL. En cas de récidives, 12731 mg. heures Ra. EL.

Les résultats sont très variés. Les différentes et récentes statistiques allemandes montrent : 15% de guérisons durables (Forsell).

Pour Portmann, 25% de guérisons de 3 ans.

Werner sur 46 malades traités par les substances radiumactives a obtenu 40 améliorations de 3 à 4 ans.

D'après certains auteurs allemands l'association radium et rayons X, donnerait 37% de survie pendant 5 ans.

Une statistique récente, portant sur 14 malades inopérables, traités par le radium montre : 6 morts après la première année de traitement, 7 ont survécu, deux, trois et onze ans, un seul vit encore, donc plus de quatorze ans.

CONCLUSIONS

Des faits que nous avons exposés nous paraissent se dégager les conclusions suivantes :

— Un assez grand nombre d'épithéliomas thyroïdiens, 50% environ, *épithéliomas vérifiés par biopsie*, sont favorablement influencés par un sérum antithyroïdien (sérum de mouton ou de cheval).

— Alors que la régression de certaines tumeurs peut être complète, dans un plus grand nombre de cas, il ne s'agit que de régression partielle, parfois fort importante, puisque le diamètre de la circonférence de la tumeur peut diminuer de 9 cm. en trois semaines de traitement.

— La régression n'est pas durable et on assiste dans un délai de quatre à huit mois après la première série d'injections à une poussée en général assez torpide, mais qui nécessite une reprise du traitement aussi efficace.

Certains de nos malades mènent une vie normale et sont régulièrement traités depuis 10 ans et davantage.

— Sous l'influence du traitement les masses tumorales les plus jeunes, les adénopathies ou même les métastases lointaines régressent les premières.

— Dans le cas où l'épithélioma n'est pas influencé par le sérum antithyroïdien, et la question peut être jugée

rapidement, on peut encore s'adresser à d'autres thérapeutiques et il semble bien prouvé (Drs. Gally, Coulaud) que la sérothérapie préalable même lorsqu'elle a semblé inefficace est susceptible d'augmenter la radiosensibilité des épithéliomas thyroïdiens.

Au contraire, si au début de ses recherches, le Dr. Coulaud avait écrit que la sérothérapie pouvait être aussi efficace, qu'elle soit pratiquée avant ou après la radiothérapie, des recherches nouvelles ont montré qu'il n'en était plus ainsi depuis que l'on utilise en radiothérapie des doses plus fortes.

On ne saurait attendre d'aussi bons résultats de la sérothérapie pratiquée après les rayons.

— Quant à la chirurgie, dans le but de démontrer scientifiquement la réalité de l'action du sérum, nous y avons fait appel pour pratiquer de nombreuses biopsies.

— Nous avons retiré beaucoup d'enseignements pour préciser nos recherches. Le bénéfice acquit par nos malades nous est apparu limité, comme c'est la règle dans la généralité des tumeurs, aux cas bien localisés et diagnostiqués précocement.

D'autre part nos diagnostics cliniques ayant été toujours confirmés par la biopsie nous croyons pouvoir éviter les dangers de la biopsie, déjà signalés par tous les auteurs, en nous tenant au diagnostic clinique, lorsque la chose est possible, ce diagnostic ne nous paraissant certain que lorsqu'il existe des métastases.

— Quant à l'intervention chirurgicale, elle doit être rejetée chaque fois que l'examen clinique révèle des adénopathies, des métastases ou des paralysies recurrentielles.

Les plus beaux succès de la chirurgie correspondent naturellement à des tumeurs bien encapsulées en tissu normal et fixées à un stade où le diagnostic de cancer ne s'impose pas encore, de même qu'aux variétés histologiques, reconnues peu malignes et à évolution peu récidivante ou métastatique.

— Il nous semble donc, que la thérapeutique de choix en matière d'épithélioma thyroïdien doit être la sérothérapie, renforcée s'il le faut de l'action des rayons X et du radium.

— Il est intéressant de noter que : les imperfections de la méthode et ses inconvénients ne sont pas du même ordre que les risques chirurgicaux et que d'ailleurs la sérothérapie dans tous les cas est toujours un excellent adjuvant à l'intervention et autres procédés thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- E. Coulaud.** — *Traitement du cancer thyroïdien par un sérum cytotoxique.* (*Annales d'oto-laryngologie.* Juillet 1932).
- E. Coulaud.** — *Action d'un sérum cytotoxique sur le cancer thyroïdien.*—(*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hop. Paris* 25. II. 1926).
- E. Coulaud.** — *Préparation d'un sérum antithyroïdien, ses propriétés biologiques.* (*Bull. de la Soc. de Biologie.* 25 Oct. 1924).
- E. Coulaud et Suau.** — *Recherches expérimentales et cliniques sur les effets d'un sérum antithyroïdien.* (*Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hop.* 1925).
- L. Bérard et Ch. Dunet.** — *Cancer thyroïdien.* (Paris 1924).
- Dunhill.** — *Le carcinome de la glande thyroïde.* (*La presse Médicale* 18. 10. 33).
- Szczawinska.** — *Sérums cytotoxiques.* (*Thèse Paris* 1901—02 No. 574).
- Bordet.** — *Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné.* (*Annales de l'Institut Pasteur* No. 10—1898).
- Delezenne.** — *Sérums névrotiques.* (*Annales de l'Institut Pasteur.* Tome XIV-me).
- Nefedieff.** — *Sérums néphrotoxiques.* (*Annales de l'Institut Pasteur.* Tome XV-me).
- Slatineano.** — *A propos du sérum thyrotoxisque.* (*C. R. Soc. Biologie* 1906. Page 76).

- Beebe.** — *The journal of american méd. assoc.* 1906).
- John Rogers.** — *The journal of american méd. assoc.* 1906.
- J. B. Charcot.** — *Soc. de Biologie* 1902. Page 15).
- Jean Lepine.** — *Journal Médical* (15—III—1913. Berne).
- U. V. Portmann.** — *Resultate der Strahlenbehandlung bösartiger tumoren der Schilddrüse.* (*Strahlentherapie* 31 : 102—116. 1928).
- F. Dautwitz.** — *Über Radiumbestrahlung der Struma maligna.* (*Strahlentherapie* 36 : 32—50. 1930).
- R. Huguenin.** — *Les cancers du corps thyroïde.* (*Journal Méd.* Mars 1933. T.XXII).
- V. Pauchet et A. Hirschberg.** — *Cancérisation possible de la maladie de Basedow.* (*Bull. et Mém. Soc. de Chir. Paris* 21 : 553—559. 1929).
- Quervain (de) Berne.** — *Etude pathologique et clinique des endothéliomes du corps thyroïde.* (*Deutsche medizinische Wochenschrift* 7 : LII No. 95. 9 avril 1926).
- J. J. Herbert.** — *Etude sur le cancer du corps thyroïde* (Thèse de Paris 1935).
-

